









TOPICAL TREATMENT FOR MASTALGIA

Patent number: DE10054294 (A1)
 Publication date: 2002-05-16
 Inventor(s): WIELAND HEINRICH [DE]; SCHMIDT ALFRED [DE]
 Applicant(s): WIELAND HEINRICH [DE]; SCHMIDT ALFRED [DE]
 Classification:
 - international: **A61K31/5685; A61K45/06; A61P29/00; A61K31/568;
 A61K45/00; A61P29/00; (IPC1-7): A61K31/5685**
 - european: A61K31/5685; A61K45/06
 Application number: DE20001054294 20001102
 Priority number(s): DE20001054294 20001102

Also published as:

 WO0236129 (A2)
 WO0236129 (A3)
 US2004018991 (A1)
 PT1414467 (E)
 ES2263682 (T3)
 EP1414467 (A2)
 EP1414467 (B1)
 DK1414467 (T3)

<< less

Abstract of DE 10054294 (A1)

The invention relates to a composition for medical treatment by topical application. In addition to the usual components of topical forms of application, the inventive composition contains an aromatase inhibitor. The active agent or the composition containing this active agent is particularly suitable for the prevention and treatment by therapy of mastalgia.

Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide



①⑨ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

①⑫ **Offenlegungsschrift**
①⑩ **DE 100 54 294 A 1**

⑤① Int. Cl.⁷:
A 61 K 31/5685

②① Aktenzeichen: 100 54 294.8
②② Anmeldetag: 2. 11. 2000
④③ Offenlegungstag: 16. 5. 2002

DE 100 54 294 A 1

⑦① Anmelder:
Wieland, Heinrich, Prof. Dr., 79271 St Peter, DE;
Schmidt, Alfred, Dr., 22529 Hamburg, DE

⑦④ Vertreter:
Prüfer und Kollegen, 81545 München

⑦② Erfinder:
gleich Anmelder

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Topische Behandlung bei der Mastalgie

⑤⑦ Es wird eine Zusammensetzung zur medizinischen Behandlung mittels topischer Applikation beschrieben, die neben üblichen Bestandteilen topischer Applikationsformen einen Aromatase-Inhibitor enthält. Der Wirkstoff bzw. die diesen Wirkstoff enthaltende Zusammensetzung ist speziell zur Prophylaxe und zur Therapie der Mastalgie geeignet.

DE 100 54 294 A 1

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft eine topische Zusammensetzung zur Behandlung der Mastalgie bzw. deren Symptome.

[0002] Die Mastalgie (auch Mastodyn timer genannt) ist ein bei Frauen weit verbreiteter Zustand schmerzhafter Empfindungen der Brust. Schätzungen gehen davon aus, dass etwa zwei Drittel der arbeitenden weiblichen Bevölkerung an solchen Brustschmerzen leiden. Ihr zyklisches zeitliches Auftreten lässt sich leicht in Verbindung mit dem Menstruationszyklus bringen. Sie sind sehr häufig Teil des Symptomenkomplexes "prämenstruelles Syndrom". Die Ursachen für die auftretenden Symptome scheinen komplex und von der Fachwelt bisher wenig verstanden.

[0003] Entsprechend sind die herkömmlichen Behandlungsverfahren gegen Mastalgie in Bezug auf Prinzip und Wirkungsziel sehr verschieden (s. Überblick von P. A. Holland und C. A. Gatelay in "Drugs" 48(5), S. 709-716 (1994), Titel: "Drug therapy of mastalgia. What are the options?"). Zu den Möglichkeiten gehören z. B. die Anwendung von Analgetika oder Diuretika. Andererseits werden häufig Naturprodukte wie Nachtkerzenöl- und Vitamin B6-Präparate angewandt, denen jedoch keine oder kaum über einen Placeboeffekt hinausgehende Wirkungen zugeschrieben werden. Andere Ansätze verfolgen einen systemischen Eingriff in den Stoffwechsel, insbesondere durch systemische Applikation des Prolaktinhemmers Bromocriptin, des Gonadotropinhemmers Danazol und des Antiöstrogens Tamoxifen. Diese systemischen Anwendungen, vor allem mit dem Zytostatikum Tamoxifen, sind jedoch mit beträchtlichen Nebenwirkungen verbunden und wird trotz der nachgewiesenen Wirkung von ärztlicher Seite nur in besonders persistenten Fällen angeraten. Zur Reduzierung der Nebenwirkungen ist eine Therapiekontrolle mit der Verabreichung niedriger Dosen angezeigt. Auch der chirurgische Eingriff zur lokalen Biopsie steht im weiten Spektrum der möglichen Behandlung. Gegen solche chirurgischen Eingriffe gibt es von fachärztlicher Seite jedoch ebenfalls starke Einwände.

[0004] Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, die Behandlungsmöglichkeiten von Mastalgie zu verbessern.

[0005] Die Aufgabe wird gelöst durch eine Zusammensetzung zur topischen Applikation, wobei die Zusammensetzung neben üblichen Bestandteilen topischer Applikationsformen einen Aromatase-Inhibitor enthält. Dabei liegt der aromatasehemmende Wirkstoff in einer lokal topisch zu applizierenden Zusammensetzung vor.

[0006] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung besteht in der Verwendung eines solchen Aromatase-Inhibitors oder einer diesen enthaltenden Zusammensetzung zur Prophylaxe und/oder Behandlung gegen Mastalgie mittels lokal topischer Applikation. Die erfindungsgemäße Verwendung zielt auf die Beseitigung der Brustschmerzsymptome ab und schließt die Herstellung eines pharmazeutischen Erzeugnisses ein.

[0007] Bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung sind in den Unteransprüchen zu Anspruch 1 gekennzeichnet. Die Erfindung ist auf besonders geeignete Weise einsetzbar bei lokal topischer Applikation auf den Brustbereich der weiblichen Brust, insbesondere der schmerzhaften Zonen. So kann auf vorteilhafte Weise ein Mastalgie lindernder Effekt gezielt und selektiv erreicht werden, ohne jedoch das physiologische Gleichgewicht mit dem normalen Sexualhormon-Körperhaushalt im unbehandelten, also weitaus größten Körperbereich merklich zu beeinträchtigen.

[0008] Der erfindungsgemäße Behandlungsansatz folgt einem völlig neuen Konzept und unterscheidet sich grund-

sätzlich von herkömmlichen Behandlungsansätzen. Während herkömmliche Behandlungen vornehmlich auf systemischen Medikationssystemen oder gelegentlich auf operativ-chirurgischen Maßnahmen beruhen und mit starken Nebenwirkungen oder anderen Nachteilen behaftet sind, geht die Erfindung einen anderen Weg und greift wirksam und lokal in die extragonadalen Synthesewege von Sexualsteroiden ein. Weil die Applikation nicht systemisch, sondern lokal topisch erfolgt und ein zentrales Enzym in der extragonadalen Biosynthese im peripheren, behandelten Körperbereich hemmt, ist die durch die Erfindung zur Verfügung gestellte Behandlung sehr nebenwirkungsarm und gut verträglich. Die lokal topische Applikation ist daher nicht nur zur Therapie in der akuten Situation der Schmerzempfindung, sondern auch als prophylaktische Maßnahme sehr nützlich.

[0009] Der Mechanismus der erfindungsgemäßen, lindernden Wirkung bei der Mastalgie ist nicht klar. Zum einen kann ein primärer Effekt vermutet werden, der wegen der Verminderung der lokalen Östrogensynthese auf der Erzeugung eines Mangels an lokal im Körper (z. B. in der Haut bzw. den Drüsen und Hautanhangsgebilden) verfügbaren Östrogenen wie Östradiol, Östron und Östrol beruhen kann. Zum anderen ist auch ein Sekundäreffekt denkbar, möglicherweise weil Brustfettzellen wegen des Mangels an lokalen Östrogenen schrumpfen und so weniger Spannung oder Druck aufbauen können. Möglicherweise ergänzen sich auch Primär- und Sekundäreffekte und wirken der für die Mastalgie typischen Überempfindlichkeit entgegen. Den Wirkmechanismen zugrunde liegt jedenfalls ein lokaler Effekt in der weiblichen Brust, da die Wirksubstanz aufgrund der topischen Applikation ohne Umweg über den Blutkreislauf direkt dort hin gelangt.

[0010] Der als Wirksubstanz eingesetzte Inhibitor der (Cytochrom-p450)-Aromatase hemmt lokal die extragonadale Östrogen-Bildung. Bekannte Aromatase-Inhibitoren lassen sich grob in solche steroidal en Typs, solche nicht-steroidal en Typs und Sonstige einteilen. Erfindungsgemäß können einzelne oder gleichzeitig verschiedene Aromataseinhibitor-Verbindungen als Wirkstoffe in einer Zusammensetzung verwendet werden.

[0011] Beispiele für Aromatase-Inhibitoren schließen folgende Substanzen ein:

Steroidale Aromatasehemmer

4-Hydroxyandrost-4-en-3,17-dion (Formestan und Lentaron),
6-Methylenandrosta-1,4-dien-3,17-dion (Exemestan),
10-(2-Propynyl)estr-4-en-3,17-dion (MDL 18962)
7 alpha substituierte Androstendion-Derivate
1,4,6-androstatriene-3,17-dion (ATD)
10-Oxiran- und 10-Thiirane substituierte Androgene
10-Propargylestr-4-ene-3,17-dione
10-propargylestr-4-ene-3,17-propionate 10-(2-propynyl)-
Derivat
13-retro-Antiprogesterone
14 alpha-hydroxy-4-androstene-3,6,17-trione (14 alpha-OHAT)
16- oder 19-substituierte Androst-4-ene
19-(Cyclopropylamino)-androst-4-en-3,17-dion
19-(Ethyldithio)-androst-4-ene-3,17-dione (ORG 30958)
19-Oxiranyl- und 19-Thiiranyl-Steroide
19-Thiomethyl- und 19-Azido-androstenedion
1-Methyl-androsta-1,4-diene-3,17-dione (Atamestan)
2,2-Dimethyl-4-hydroxy-4-androstene-3,17-dion
3 alpha-methoxyandrost-4-ene-6,17-dione
3 beta-hydroxyandrost-4-en-6-one-Derivate
3-Deoxyandrogen-19-Oxygenierderivate von 3-oxo-17

beta-carboxamido-Steroide
 4-(Phenylthio)-4-androstene-3,17-dion
 4-(Thio-substituiertes)-4-androstene-3,17-dion
 4-Acetoxy-4-androsten-3,17-dion
 4-Aminoandrostenedion
 4-Androstene-3,6,17-trion
 4-Hydroxyandrostenedion (4-OHA, CGP 32349)
 4-Methoxy-4-androstene-3,17-dion
 4-Oxygenierte Androst-5-en-17-one und deren 7-oxo-Derivate
 4-Thiosubstituierte Derivate von 4-Androsten-3,17-dion
 4-Thiosubstituierte-4-androsten-3,17-dion-Derivate
 5 alpha-Dihydronorethindron (ein Metabolit von Norethindron)
 5 alpha-reduzierte C19-Steroide
 5 alpha-Androstan-17-ones mit oder ohne eine Carbonylfunktion an C-3 und/oder C-6
 6 alpha, 7 alpha-Cyclopropanderivate von Androst-4-en
 6 alpha-Fluorotestosteron
 6 beta-Propynyl-substituierte Steroide
 6,7-Aziridinylsteroid und verwandte Verbindungen
 6-Alkylanalogue von delta 1,4,6-Androgenen
 6-Alkylanalogue of delta 4,6-Androgenen
 6-Alkyl- und 6-Arylandrost-4-en-3,17-dione
 6-Alkylandrost-4-en-3,17-dione von 7 alpha- und 7 beta-arylaliphatisch-substituierten Androst-4-en-3,17-dionen
 6-Alkylandrosta-4,6-dien-3,17-dione und deren 1,4,6-trien-Analoga
 6-Alkyl-substituierte Androgene
 6-Phenylaliphatisch-substituierte C19-Steroide mit 1,4-dien-, 4,6-dien- oder 1,4,6-trien-Struktur
 6-Bromoandrostenedion
 6-Hydroximinoandrostenedion
 6-Methylenandrosta-1,4-dien-3,17-dion (FCE 24304)
 6-Methylenandrosta-1,4-dien-3,17-dion (FCE 24304)
 6-Phenylaliphatisch-substituierte Androst-4-en-3,17-dione
 6-substituierte Androst-4-en-Analoga
 7 alpha-(4'-Amino)phenylthio-4-androsten-3,17-dion
 7 alpha substituierte Androsta-1,4-dien-3,17-dione
 7 alpha substituierte Androstenedione
 7 alpha-(4'-Amino)phenylthio-4-androsten-3,17-dion
 7 alpha-arylaliphatische Androsta-1,4-dien-3,17-dione
 7 alpha substituierte Androstenedione
 7 substituierte 4,6-Androstadien-3,17-dione
 7 substituierte Steroide
 Androst-4-en-3,6-dionderivative
 Androst-5-ene-7,17-dion 19-nor- und 5 beta, 6 beta-epoxy-Derivate
 A- or B-ring-substituierte Derivate von Androst-4-en-3,6,17-trion
 A-ring verbrückte Steroide
 Bromoacetoxy 4-androsten-3-one
 delta 1,4,6-Androgene
 delta 4,6-Androgene
 epimere 6-Hydroperoxyandrostendione
 estr-4-ene-3,17-dion (MDL 18 962),
 estr-4-ene-3,6,17-trione
 Flavonoide
 RU486

Nichtsteroidale Aromatasehemmer

6-[(4-Chlorophenyl)(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-methyl]-1-methyl-1H-benzotriazol (Vorazol),
 2,2'-[5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl methyl)-1,3-phenylen]bis(2-methylpropionitril) (Arimidex),
 4-[1-(Cyanophenyl)-1-(1,2,4-triazolyl)methyl]benzonitril (Letrozol),

{4-(5,6,7,8-Tetrahydro-imidazo-[1,5a]-pyridin-5-yl)benzonitril Monohydrochlorid (Fadrozol)
 Pyridoglutethimid (Rogletimid).
 Aminogluthetimid
 5 1,2-Imidazolylmethylcyclopentanol-Derivative
 1-[(Benzofuran-2-yl)phenylmethyl]-triazole und -tetrazole
 1-[Benzofuran-2-yl]-phenylmethyl-imidazole (substituiert)
 1-(Benzofuran-2-ylmethyl)imidazole von N,N-disubstituierten-5-aminopyrimidin-Derivaten
 10 1-Imidazolyl(alkyl)-substituierte Di- und Tetrahydroquinoline
 1-Pentyl-3-(4-aminophenyl)pyrrolidin-2,5-dion
 1-Phenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2,4-dion
 1-Phenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2,4-dion und Analoge
 15 3-alkylierte 3-(4-Aminophenyl)piperidin-2,6-dione
 3-cycloalkyl-substituierte 3-(4-Aminophenyl)piperidin-2,6-dione
 3-Ethyl-3-(4-pyridyl)piperidin-2,6- und 5-Alkylderivative
 3-Ethyl-3-(4-pyridyl)piperidin-2,6-dion-Analoge
 20 4-Amino-4H-1,2,4-triazol-Derivative
 4-Cyclohexylanilin
 Aminogluthetimid
 Benzimidazol- und Imidazol-Verbindungen
 delta 1,4-Bisnorcholadiensäure
 25 delta 1-Testolacton
 Imidazolderivative von pyrrolidonischen and piperidonischen Imidazolyl-1,3,5-triazinen
 MR 20492 and MR 20494 (zwei Indolizinonderivative)
 Pyridyl-substituierte Indanone, Indane und Tetraline
 30 s-Triazinderivat SEF19
 Substituierte Pyridine
 Testololacton

Sonstige Aromatasehemmer

35 8-Bromo-cyclisches Adenosinemonophosphat
 FR901537
 Hexamethylmelamin-Derivat (SAE9)
 Insulin sensitizer Troglitazone und Ketoconazole
 40 Letrozole (CGS 20267)
 Mefloquin
 MPV-2213ad
 N-n-Octanoylnornicotin und andere Nornicotinderivate
 Org 33201
 45 R 76713 und R 76713
 Sesquiterpenlactone
 SH 489
 TAN-931
 Thyroidhormone
 50 Tobakalkaloidderivative
 YM511

[0012] Hinsichtlich der Bezeichnungen dieser Substanzen sowie deren Verfügbarkeit siehe beispielsweise "Rote Liste", Editio Cantor, Aulendorf (DE), (1999).

55 [0013] Solche Aromatase-Inhibitoren sind an sich bekannt, hauptsächlich als systemisch eingesetzte Wirkstoffe zur medizinisch-therapeutischen Behandlung von Brustkrebs. In diesem Zusammenhang wird verwiesen auf die Übersichtsartikel von A. M. H. Brodi in: "J. Steorid Biochem. Molec. Biol.", Vol. 49, No. 4-6, pp. 281-287 (1994), A. M. H. Brodi in "Biochemical Pharmacology", Vol. 34, No. 18, pp. 3213-3219 (1985) sowie P. E. Goss und K. M. E. H. Gwyn in: "Journal of Clinical Oncology", Vol. 12, No. 11, pp. 2460-2470 (1994). Zur Bestimmung der Aromatase-Inhibition und der nachfolgenden Östrogenreduzierung wird auf die in den genannten Übersichtsartikeln angegebenen, weiteren Literaturnachweise verwiesen, s. beispielsweise A.

M. H. Brodi et al. in: "J. Steroid Biochem. Molec. Biol.", Vol. 7, pp. 787–793 (1976), und D. A. Marsh et al. in: "J. Med. Chem.", Vol. 28, pp. 788–795 (1985).

[0014] In der WO-A-96/08231 werden Aromatase-Inhibitoren zur Bekämpfung des Haarausfalls verwendet. In einem Medikament zur Beeinflussung des Haarwachstums liegt neben dem Aromataseinhibitor ein Androgenrezeptor-Antagonist vor. Die Förderung des Haarwachstums ist jedoch eine von der Mastalgie grundsätzlich verschiedene Problemstellung, und ein in der Druckschrift bezeichneter Androgenrezeptor-Antagonist ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung nicht erforderlich.

[0015] Spezielle Azolderivate und deren aromatasehemmende und antimycotische Wirkung werden ferner beschrieben in der EP-A-0 575 210.

[0016] Das US-Patent Nr. 4 937 250 offenbart spezielle Verbindungen mit Nitril- und Imididazolyl- und ggf. weiter substituiertem Toluolgrundgerüst (alpha-Heterocyclus substituierte Tolunitrile) als aromatasehemmende Wirkstoffe und schlägt die jeweiligen Wirkstoffe enthaltende, pharmazeutische Zusammensetzungen zur oralen, rectalen, transdermalen oder parenteralen Applikation gegen Östrogensynthese abhängige Zustände wie Gynecomastia, Mamma- und endometrialen Tumoren, Endometriosis und Frühwehen vor.

[0017] In dem US-Patent Nr. 4 895 715 wird eine Behandlung gegen Gynecomastia beim Mann, speziell gegen eine benigne Form der Hypertrophie der Prostata vorgeschlagen, bei der ein Antiandrogen (z. B. Flutamid) zusammen mit einem Aromataseinhibitor (4-Hydroxyandrosteron) oder mit einem Antiöstrogen (Tamoxifen) oral oder parenteral, d. h. systemisch, verabreicht wird.

[0018] Für weitere spezielle Anwendungen sind Aromataseinhibitoren als Substanzen beschrieben worden, die sich günstig zur kosmetischen Behandlung von gestörtem Unterhaut-Bindefettgewebe, insbesondere der Cellulite (s. WO-A-97/36570), sowie zur Straffung und Verkleinerung von Fettzellen-haltigen Körperpartien, insbesondere der Bruststraffung (s. WO-A-99/17712), auswirken. Aus solchen Anwendungsfällen können jedoch keine Rückschlüsse gezogen werden für das Problem der Behandlung der Mastalgie. Ein Mastalgie lindernder Effekt war nicht zu erwarten.

[0019] Eine erst in der WO-A-97/36570 erschlossene, neue Substanzwahl innerhalb der Klasse der Aromataseinhibitoren, nämlich solcher aromatasehemmender Sterole (Glycine), die aus Soja stammen (Soja-Gycinen, INCI-Name nach dem Linné-System), können auch im Rahmen der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden. Insoweit wird auf die WO-A-97/36570 verwiesen. Dies gilt auch für die dort ebenfalls beschriebenen oxidativ behandelten Soja-Glycine.

[0020] In Kombination mit den Aromataseinhibitoren kann in der erfindungsgemäßen topischen Zusammensetzung, um die Mastalgie lindernde Wirkung zu steigern, eine zur Gruppe der Anti-Östrogene gehörende Substanz eingeschlossen sein. Als Beispiele für Substanzen der Anti-Östrogenklasse sind insbesondere die nicht-steroidalen Östrogen-Antagonisten Tamoxifen (Z-2-[4-(1,2-Diphenyl-1-butenyl)-phenoxy]-N,N-dimethylamin) und Aminogluthethimid (3-(4-Aminophenyl)-3-ethyl-2,6-piperidin-dion) sowie deren Analoga und Derivate, beispielsweise das 3-Hydroxytamoxifen, das 4-Hydroxytamoxifen sowie das 7 α -Alkyl-Sulfinyl-Tamoxifen-Analoga (ICI 182,780), zu erwähnen. Diese erfindungsgemäße Kombinationszusammensetzung ist vorteilhaft aufgrund der besseren Verträglichkeit der topischen Applikation im Gegensatz zur systemischen Applikation von z. B. Tamoxifen mit den damit verbundenen Nebenwirkungen. Es können auch ein oder mehrere Aromatase-Inhibitoren mit einem oder mehreren Anti-Östrogenen kombi-

niert werden. Das bei der Kombination zu verwendende, gewichtsmäßige Mengenverhältnis von Aromatase-Inhibitor zu Anti-Östrogen liegt geeigneterweise in einem Bereich von 90/10 bis 10/90, insbesondere in einem Bereich von 60/40 bis 40/60.

[0021] Um den therapeutischen Ansatz der vorliegenden Erfindung noch gezielter zu ermöglichen und besser abstimmen zu können, kann eine oder mehrere der oben beschriebenen Aromataseinhibitoren und ggf. Antiöstrogene mit einem weiteren Wirkprinzip derart kombiniert werden, dass zusätzlich oder gleichzeitig die Bildung und/oder die Wirkung von Dihydrotestosteron gehemmt wird. Ein besonderer Vorteil der vorliegenden Erfindung ist dadurch begründet, dass manche der oben genannten steroidalen Aromataseinhibitoren den erwünschten Effekt der gleichzeitigen Hemmung des Enzyms 5-alpha-Reduktase besitzen, das für die Reduktion des Testosterons zum wirksamen Androgen Dihydrotestosteron (DHT) verantwortlich ist. Ohne die gleichzeitige Hemmung der 5-alpha-Reduktase überwiegen nach Hemmung allein der Aromatase in der Brust und in der Brusthaut Androgene, was zu lokalen Vermännlichungsercheinungen wie Haarwuchs oder Akne führen könnte. Die Hemmung der 5-alpha-Reduktase kann nicht nur durch Einsatz solcher Substanzen mit gleichzeitiger Aromatase- und 5-alpha-Reduktase-Hemmwirkung, sondern auch durch kombinierte topische Applikation eines Aromatasehemmers ohne die Hemmwirkung auf die 5-alpha-Reduktase mit Hemmstoffen der 5-alpha-Reduktase erreicht werden.

[0022] Beispiele für 5-alpha-Reduktase-Inhibitoren schließen ein, wobei je nach Typ klassifiziert wird:

Typ 1-Hemmer

LY191704 (Benzochinolinon)
4,7 beta-Dimethyl-4-azacholestan-3-on (MK-386) und verwandte 4-Azasteroide
Benzo[c]chinolizin-3-on

Typ 2-Hemmer

Benzophenon- und Indolcarboxylsäuren
N-tert-Butyl-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17- β -carboxamid (Finasterid)

Duale Hemmer (Typ 1 und Typ 2)

3-Carboxy-20-keto-Steroide
6-Azasteroid
4-Aza-3-oxo-5 alpha-androst-1-en-17 beta-N-aryl-6-Aza-sterolde
FK143

Nichtsteroidale Hemmer

4-(1-Benzoylindol-3-yl)buttersäuren
4-[3-[3-[Bis(4-isobutylphenyl)methylamino]benzoyl]-1H-indol-1-yl]-buttersäure
Benzanilid-Derivate
Carbamoylalkenyl)phenyloxy carboxylsäure-Derivate
Ethyl-4-(1-methyl-2-oxopiperid-5-yl)benzoat
FK143
N,N-bis(1-Methylethyl)-4-[3-(1,2-dihydro-1-methyl-2-oxopyrid-5-yl)propyl]benzamid
Phenoxybenzoesäure-Derivate
Carboxamid- und Phenylalkyl-substituierte Pyridone und Piperidone
Natrium-4-[2-(2,3-dimethyl-4-[1-(4-isobutylphenylethoxy)]-benzolamino)phenoxy]butyrat (ONO-3805)

(Z)-4-2-[[3-[1-(4,4'-Difluorobenzhydryl)indol-5-yl]-2-pentenoyl]-amino]phenoxy]butyric-acid (KF20405)

Steroidale Hemmer

17 beta-(N,N-Diisopropylcarbamoyl)estra-1,3,5(10)-trien-3-sulfonsäure
 17 beta-Carbamoyl-1,3,5(10)-estratrien-3-carboxylsäuren
 17 beta-N,N-Diethylcarbamoyl-4-methyl-4-aza-5 alpha-androstan-3-on (4-MA)
 17 beta-N-(2-Methyl-2-propyl)-carbamoyl-androst-3,5-dien-3-carboxylsäure
 3-Androsten-3-carboxylsäuren (steroidale Acrylate)
 3-Carboxy-17 beta-substituierte Steroide
 4-aza-3-oxo-Steroidfamilie
 4-Hydroxyandrostenedion
 4-Methyl-4-aza-5 alpha-pregnan-3-on-20(S)-carboxylat
 6-Methylen-progesteron-, -androst- und -androstan-Derivate
 Finasterid
 Progesteron
 Natrium-4-methyl-3-oxo-4-aza-5 alpha-pregnan-20(S)-carboxylat
 Steroidale A-Ring-Arylcarboxylsäuren
 TZP-4238 (steroidales Antiandrogen)

[0023] Auch diese Substanzen zur Hemmung der Bildung und/oder Wirkung von Dihydrotestosteron sind an sich bekannt, allerdings lediglich zur Behandlung benigner Prostat-Hyperplasie (s. "Rote Liste", Editio Cantor, Aulendorf (DE), (1999)).

[0024] Als Beispiel für Substanzen mit bifunktioneller Fähigkeit, d. h. die sowohl eine Aromatase- als auch eine 5-alpha-Reduktase-Hemmwirkung entfalten können, ist das dem Androstendion sehr ähnliche Steröl 4-Hydroxyandrostendion sowie deren Derivate, z. B. das o. g. Formestan, oder die Sojasterole zu nennen.

[0025] Im Sinne einer gesteigerten Effizienz sind erfindungsgemäß solche Aromataseinhibitoren und ggf. solche Antiöstrogen und/oder 5-alpha-Reduktaseinhibitoren bevorzugt, die einen lipophilen Charakter aufweisen. Solche lipophile Substanzen, insbesondere wenn sie in ein geeignetes pharmakologisches Hautpermeations-Vehikelsystem eingebracht sind, können leicht durch die Hautschichten sowie Zellmembranen passieren und somit schnell und effizient ihre Wirkung entfalten. Solche Substanzen bzw. die diese Substanzen enthaltenden Zusammensetzungen sind daher besonders gut für die topische Anwendung geeignet. Dies trifft insbesondere auf die steroidalen Aromatase-Inhibitoren zu, die von Natur aus durch das Steroid-Gerüst einen lipophilen Charakter besitzen und in der Regel eine gute bis sehr gute perkutane Resorptionsfähigkeit und Zellmembrangängigkeit aufweisen. Zudem können sich die lipophilen Substanzen leicht im Fettgewebe anreichern. Substanzen, die von Natur aus eine erwünschte, hohe Lipophilie nicht aufweisen, können auf an sich bekannte Weise durch Modifizierung bzw. Derivatisierung mit lipophilen Gruppen lipophil gemacht werden, ohne die Mastalgie lindernde Wirkung zu verlieren.

[0026] Falls in einzelnen Fällen die perkutane Resorption Probleme bereitet, oder falls eine gesteigerte perkutane Resorption erreicht werden soll, können in der verwendeten Zusammensetzung vorzugsweise zusätzlich Mittel zur Förderung der perkutanen Resorption eingesetzt werden. Solche Mittel zur Förderung der perkutanen Resorption sind bekannt. Beispielsweise eignen sich hierfür Hyaluronidate, Dimethylsulfoxid (DMSO) und dergleichen.

[0027] Zur topischen Anwendung kann eine hierfür geeig-

nete Formulierung des zu verwendenden Stoffs gewählt werden, z. B. eine Salbe, eine Creme, ein Gel, eine Emulsion (Lotio), ein Puder, ein Öl usw.. Zu diesem Zweck umfaßt die Zusammensetzung Zusatzstoffe, die für die entsprechende Formulierung als Salbe, Creme, Gel, Emulsion, Puder oder Öl usw. üblich sind. Beschriebene sowie handelsübliche, herkömmliche Hautpflegemittel sind in den jeweiligen Formulierungen zum Einsatz in der vorliegenden Erfindung geeignet. Als übliche Zusatzstoffe für solche Formulierungen dienen beispielsweise pflanzliche Öle wie Mandelöl, Olivenöl, Pfirsichkernöl, Erdnußöl, Ricinusöl u. dergl., Pflanzenextrakte, etherische Öle, Vitaminöle, Fette und fettähnliche Stoffe, Lipoide, Phosphatide, Kohlenwasserstoffe wie Paraffine, Vaseline, Lanolin, Wachse u. dergl., Detergentien, weitere Hautwirkstoffe wie Lecithin, Wollfettalkohole, Carotin u. dergl., Hautnährstoffe, Parfums, kosmetische Stoffe, Alkohole, Glycerol, Glykole, Harnstoff, Talk, Konservierungsmittel, Sonnenschutzmittel, Farbstoffe wie Titanweiß und Zinkweiß, Antioxidantien usw.. Als Grundsubstanz dient im allgemeinen Wasser. Unter Zusatz von Emulgatoren wie Fettalkoholsulfate, Alkaliseifen, Lecithine, Triethanolamin u. dergl. kann eine O/W- oder W/O-Emulsion erhalten werden.

[0028] Sehr gut einsetzbar sind auch sogenannte transdermaltherapeutische Systeme (TTS) für die Haut, bei dem der Wirkstoff über ein klebefähiges Trägersystem, beispielsweise ein Pflaster, kontinuierlich über einen längeren Zeitraum in geeigneten Dosen auf die Haut appliziert werden kann.

[0029] Der Aromataseinhibitor kann in der Zusammensetzung in einer Menge eingesetzt werden, dass die Mastalgiesymptome wirksam eingedämmt bzw. gelindert werden. Dies kann auch in Abhängigkeit vom Schweregrad der Mastalgie bestimmt und auf den jeweiligen Anwendungsfall angepaßt werden. Geeignet ist beispielsweise ein Wirkstoffgehalt in der gesamten Zusammensetzung von 0,0001 bis 10 Gewichtsprozent (Gew.-%), vorzugsweise 0,001 bis 5 Gew.-% und insbesondere 0,3 bis 2 Gew.-%. Für die wahlweise möglichen Antiöstrogene und/oder 5-alpha-Reduktaseinhibitoren sind entsprechende Mengenbereiche ebenfalls geeignet.

[0030] Der Gehalt des ggf. einzusetzenden Resorptionsfördermittels hängt in erster Linie von der Art des Resorptionsfördermittels ab. Die jeweils herkömmlich eingesetzten Gehaltswerte sind dabei völlig geeignet. Hyaluronidate beispielsweise können in einer Konzentration von 0,01 bis 1 Gew.-%, insbesondere 0,05 bis 0,2 Gew.-% verwendet werden. Für DMSO ist ein weiterer Gehaltsbereich geeignet, beispielsweise 1 bis 25 Gew.-%, insbesondere 5 bis 10 Gew.-%.

[0031] Die weiteren, gegebenenfalls vorhandenen Zusatzstoffe können in den für die jeweiligen Formulierungen üblichen Mengen eingesetzt werden.

Patentansprüche

1. Zusammensetzung zur medizinischen Behandlung mittels topischer Applikation, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Zusammensetzung neben üblichen Bestandteilen topischer Applikationsformen einen Aromatase-Inhibitor enthält.
2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Aromatase-Inhibitor einen lipophilen Charakter aufweist.
3. Zusammensetzung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Aromatase-Inhibitor ein aromatasehemmendes Sterol ist.
4. Zusammensetzung nach Anspruch 3, dadurch ge-

kennzeichnet, dass das aromatasehemmendes Sterol aus Soja-Glycine stammt.

5. Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Aromatase-Inhibitor in einer Zusammensetzung in einer Menge von 0,001 bis 5 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge der Zusammensetzung, enthalten ist. 5

6. Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie ferner ein Anti-Östrogen enthält. 10

7. Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass als Aromatase-Inhibitor eine Substanz dient, die gleichzeitig eine Hemmwirkung gegenüber der 5-alpha-Reduktase besitzt. 15

8. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie ferner eine vom eingesetzten Aromatase-Inhibitor verschiedene Substanz enthält, die eine 5-alpha-Reduktase-Inhibitorwirkung besitzt. 20

9. Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie ferner Mittel zur Förderung der perkutanen Resorption umfaßt.

10. Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Salbe, Creme, Gel, Öl oder Emulsion bzw. Lotio formuliert ist. 25

11. Zusammensetzung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass sie Zusatzstoffe umfaßt, die für die entsprechende Formulierung als Salbe, Creme, Gel, Öl, Emulsion bzw. Lotio üblich sind. 30

12. Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie in einem Transdermalsystem integriert ist. 35

13. Verwendung eines Aromatase-Inhibitors oder eine einen Aromatase-Inhibitor enthaltende Zusammensetzung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Mastalgie mittels lokal topischer Applikation.

14. Verwendung nach Anspruch 13, wobei eine wie in einem der Ansprüche 2 bis 12 definierte Zusammensetzung appliziert wird. 40

45

50

55

60

65